

**Die Wirkung des 2-(β -methoxyaethyl) pyridin
„Dekelmin“ (CELA) auf *Trichinella spiralis*
bei experimentell infizierten Mäusen**

Manutschehr Khoschbin

1964

Aus dem Institut für Zoonosenforschung
an der JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT zu Frankfurt/Main
Direktor: Professor Dr. G. S c h o o p

Die Wirkung des
2-(β -methoxyaethyl) pyridin "Dekelmin" (CELA)
auf *Trichinella spiralis* bei
experimentell infizierten Mäusen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
an der medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt/Main

vorgelegt von
Manutschehr Khoschbin
Frankfurt/M

1 9 6 3

Dekan : Prof. Dr. J. Frey

Referent : Prof. Dr. G. Schoop

Korreferent : Priv. Doz. Dr. G. May

Tag der mündlichen Prüfung : 12. Mai 1964



INHALTSVERZEICHNIS

=====

	<u>Seite</u>
A: Einleitung	4
B: Hauptteil:	
I. Besprechung der Literatur zur Trichinose	5
1. Entwicklung der Trichinen	5
2. Verbreitung der Trichinose	10
3. Fleischschau	12
4. Klinisches Bild und Therapie der Trichinose	13
II. Eigene Versuche:	19
1. Technik	19
2. Verträglichkeitsversuche und Untersuchungsmaterial	21
3. Hauptversuche	23
A) Die Wirksamkeit des Dekelmin auf Darmtrichinen	24
B) Die Wirksamkeit des Dekelmin auf Wandertrichinen	29
C) Die Wirksamkeit des Dekelmin auf Muskeltrichinen	35
C: Besprechung der Ergebnisse	40
D: Zusammenfassung	44
E: Schrifttum	48
Lebenslauf	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

E i n l e i t u n g

=====

Die Behandlung der Trichinose hat lange in der Medizin ein ungelöstes Problem dargestellt. Das dürfte damit zusammenhängen, dass parasitäre Mittel alter Art in direktem Kontakt mit den Parasiten gebraucht werden mußten, so daß entweder eine Wirkung vom Darmkanal her (Fraßgifte) oder von der Körperoberfläche her (Kontaktgifte) erfolgen mußte. Diese Bedingungen waren gegenüber den Trichinen nicht zu erfüllen. Die im Darm befindlichen Stadien lagen in den Darmzotten, teils eingebohrt, teils von Mucin geschützt, so daß irgendwelche Präparate schwer an sie selbst in diesem Stadium heranzubringen waren. In der Mehrzahl der Fälle war es aber überhaupt nicht möglich, die Diagnose bereits in dem Krankheitsstadium zu stellen, während dessen die Trichinen noch im Darm vorhanden waren. Vielmehr wurde die Krankheit erst dann erkannt, wenn die Larven der Geschlechtstiere sich auf dem Wanderstadium befanden oder bereits die Muskeln zur Einkapselung aufgesucht hatten. Diese Entwicklungsstadien des Wurmes waren überhaupt nicht zu erreichen.

Erst seit etwa einem Jahrzehnt hat man nun Präparate gefunden, die sich auch durch parenterale Applikation an die Parasiten heranführen lassen. Dies sind Mittel mit sogenannter "Systemischer Wirkung".

Vor kurzem ist das 2-(β -methoxyäthyl)-pyridin "Dekelmin" (CELA) auf den Markt gekommen, das bei Kapillarien, also Verwandten der Trichinen, gute Wirksamkeit zeigte. Mir wurde die Aufgabe zuteil, dieses Präparat auf seine Wirksamkeit gegenüber Trichinen an experimentell infizierten Mäusen zu prüfen.

Besprechung der Literatur zur Trichinose

Vermutlich sind die Trichinen erst zu Beginn des 19. Jahrhunderts mit chinesischen Schweinen, die zur Zucht eingeführt wurden, nach Europa eingeschleppt worden.

Offenbar sahen bereits Tiedemann (1822), Hilton (1832), Paget (1835) und Owen (1835) im 19. Jahrhundert Trichinen im menschlichen Muskel. Aber erst v. Siebold (1844) hielt die Trichine in der Kapsel für die Jugendform eines Wurmes und Leidy (1846) fand sie in der Muskulatur des Schweines. Leuckart schloß aus diesen Befunden, in Verbindung mit der Tatsache der Erkrankung nach Schweinefleischgenuß, daß die Menschen die Trichinen durch den Genuß von Schweinefleisch erwerben. Erst spät erkannten Herbst (1860) und Zenker die Bedeutung der Trichinen für den Menschen als Krankheitserreger.

Entwicklung der Trichinen

Die Trichinen sind getrenntgeschlechtlich. Die Männchen werden etwa 1,2 - 1,5 mm, die viviparen Weibchen bis zu 4 mm lang, aber nur 0,04 - 0,06 mm breit, so daß man die im Darm lebenden Würmer (Darmtrichinen) mit bloßem Auge kaum erkennen kann. Der Wurm verjüngt sich zum Vorderende hin. Der Oesophagus ist ein sehr langes, cuticulares Rohr, das - abgesehen von einem kurzen, muskulösen Vorderteil - auf der dorsalen Seite mit grossen Zellen belegt ist. Dieser im Querschnitt etwa hufeisenförmige Zellkörper umfaßt dabei das dreieckige Rohr seitlich. Seine Zellen haben wahrscheinlich die Funktion von Verdauungsdrüsen. Am Ende der Speiseröhre befinden sich zwei besondere seitliche Anhängsel unbekannter Natur. An den Oesophagus schließt sich der dünnwandige,

im Anfangsteil flaschenförmig gebaute Mitteldarm an. Der Enddarm ist ein muskulöses, von einer Cutikula ausgekleidetes Rohr. Der After liegt endständig. Den Männchen fehlt die Bursa und der Spicularapparat. Die weiblichen Genitalorgane sind nur in der Einzahl vorhanden (im Gegensatz zur üblichen, meist paarigen Ausbildung bei den übrigen Nematoden). Die Geschlechtsöffnung liegt weit vorn.

Bei der Begattung tritt die männliche, vorstülpbare Kloakenmündung, die glockenförmig erweitert wird, in die weibliche Öffnung ein, wobei besondere, beiderseits an der Kloake gelegene Zapfen die Verankerung bewirken. Die seitlichen Exkretionskanäle scheinen völlig zu fehlen.

Die Größe der Darmtrichinen sowie die Anzahl der reifen Embryonen wechselt in gewissen Grenzen mit der Art des Wirtes. So erreicht die Länge der graviden Weibchen im Hundedarm 2,0 - 2,3 mm, im Schafdarm 3,23 - 3,42 mm, im Meerschweinchendarm 3,84 mm und im Schildkrötendarm 2,46 mm. Die mittlere Zahl der Embryonen im Uterus beträgt in Katzen 23, in Kaninchen 34, in Ratten 63, in Meerschweinchen 105.

Nach der Begattung, die in der Darmwand im Bereich der Mucosa stattfindet, sterben die Männchen bald ab, während die Weibchen in die Darmwand bis zu den Lymphsinus eindringen. Dort legen sie ihre Jungen ab.

Die Trichinen machen im Verlaufe ihres Lebens drei Entwicklungsstadien durch:

1. Wandertrichine

Die vom Weibchen abgelegte, junge Trichine ist eine Wandertrichine. Sie ist etwa 100 μ lang und gelangt mit dem Lymphstrom passiv durch den Ductus thoracicus in den Blutkreislauf und über Herz - Lunge - Herz mit dem ar-

teriellen Blutstrom des großen Kreislaufes in alle Organe, bevorzugt aber die quergestreifte Muskulatur (Myotaxis).

Die Trichinen verlassen in der Muskulatur die Blutbahn und wandern aktiv in die Muskelfasern ein, vorwiegend in die Skelettmuskulatur, die Zwerchfellpfeiler, die Zwischenrippenmuskulatur, Kehlkopf-, Zungen- und Augenmuskeln, also in vielbewegte, sauerstoffreiche Muskeln. Die Larven benötigen für den Weg in die Muskulatur 2 - 3 Tage. Wahrscheinlich ist ihnen beim Eindringen in die Muskelfaser der Mundstachel dienlich.

2. eingekapselte Muskeltrichine

In der Muskulatur wird die junge Wandertrichine zur eingekapselten Muskeltrichine. Sie verursacht in der Muskelfaser eine Degeneration der kontraktiven Substanz. Die Faser verliert ihre Querstreifung und wird hyalin. Die Muskeltrichine wird nach 1 - 2 Tagen von basophil-körnigem, zerfallenem Muskelinhalt umgeben (Bugge 1934). Vom Perimysium aus scheidet sich nun als Reaktionsprodukt des Wirtes um die noch bewegliche Trichine ein hyalines Rohr ab, das sich bei Aufrollen des zur Ruhe gelangenden Parasiten bauchig ausbuchtet. Die anfangs noch offenen Pole des Rohres werden durch intramuskulöses Bindegewebe (Granulationsgewebe) frühestens 3 Wochen nach dem Befall abgeschlossen, sodaß eine zitronenförmige Kapsel entsteht. Form der Trichinenkapseln kann je nach Wirtstier etwas variieren. Bei Mäusen sind sie kleiner und relativ schmal (0,23 : 0,13 mm), während Ratten auffallend ovale Kapseln besitzen. Gelegentlich findet man auch zwei Trichinen in einer Kapsel.

Etwa 5 - 6 Wochen p.i. ist die Kapselbildung vollendet, die Larve auf etwa 1 mm herangewachsen; die Kapsel mißt

nun etwa 400 : 250 . Es kommt zu Fettbildung an den Kapselpolen (6 - 8 Wochen p.i.). Frühestens 5 Monate p.i., meist jedoch später, setzt die Verkalkung ein, die an den Kapselpolen beginnt. Eine vollständige Verkalkung der Trichinenkapseln kann beim Schwein nach 9 - 12 Monaten, oft aber sehr viel später erreicht sein.

Eine Beeinträchtigung der Lebensfähigkeit der eingeschlossenen Trichine braucht damit noch nicht einzutreten. Sie kann beim Menschen bis zu 30 Jahre ,beim Schwein etwa 11 Jahre entwicklungsfähig bleiben.

Die verkalkten Teile werden allmählich resorbiert; an ihre Stelle tritt eine bindegewebige Narbe. Eine weitere Entwicklung findet nur dann statt, wenn die Larve in einen neuen Wirt gelangt.

3. Darmtrichine

Werden die Trichinenlarven mit roher Muskulatur verzehrt, so löst der Magensaft die Kapsel auf und befreit die Trichine.

Der größte Teil der Würmer setzt sich bereits im ersten Viertel des Dünndarmes fest. Mit fortschreitender Entfernung vom Magen vermindert sich die Zahl der Trichinen; nur wenige findet man noch im Dickdarm. Sie dringen schon in den ersten Stunden in die Mucosa ein und gehen bis zur Muscularis vor. Etwa 8 - 12 Std. nach dem Befall findet man kaum noch Würmer im Darmlumen, sondern vorwiegend im Darmgewebe unter dem Epithel und in den Dünndarmzotten (Bugge).

Aber schon nach 20 - 24 Std. - nach einer Häutung - gehen sie ins Darmlumen zurück. Bei dieser Wanderung können sie erhebliche Zerstörungen an den Zotten der Darmwand herbeiführen (Gursch 1949).

Bereits am 2. Tage werden sie geschlechtsreif und dringen wieder in die Mucosa ein.

Die Weibchen leben insgesamt etwa 7 - 8 Wochen.

Bald nach der Begattung setzen sie die Larven in Schüben ab (insgesamt etwa 1000 - 2000). Noch etwa 3 Wochen nach einer Invasion findet man nennenswerte Mengen an jungen Trichinen im peripheren Blut.

Geht ein Muttertier zugrunde, so ist es nur noch mit grosser Mühe im Stuhl aufzufinden. Oft bräunlich verfärbt und beschädigt.

Trichinen im Wirtsorganismus

	Tage p.i.
Darmtrichine	1 - 20
Wandertrichine	5 - 22
Muskeltrichine	bis 30 Jahre

Verbreitung der Trichinose

Trichinella spiralis kann als einzige der beim Menschen auftretenden Nematodenarten eine große Zahl verschiedener Säugetierarten befallen, experimentell lassen sich z.B. alle im Laboratorium verwendeten Nagetiere leicht infizieren.

Im Kulturbereich des Menschen tritt der Parasit bei Hausschweinen, Katzen, Hunden, Ratten und gezüchteten Pelztieren auf.

Daneben besteht in der freien Wildbahn eine selbständige, und als ursprünglich zu betrachtende Trichinose, die sich unter fleisch- und aasfressenden Tieren forterhält und jederzeit auf den Menschen überspringen kann.

Träger dieser Form der Trichinose sind in Deutschland und seinen Nachbarländern Füchse, Dachse und Wildschweine (Schoop und Schade 1939, Schoop 1941). In der Arktis sind es Eisbär, Polarfuchs und nach neuesten Beobachtungen auch Seehund und Walroß (Roth 1950). Rotfüchse wurden in manchen Gebieten West- und Mitteldeutschlands zu 3,6 - 17 % infiziert befunden, in Skandinavien zu 24,2 %, in der Schweiz zu 20,2 %. Nach einer Beobachtung Schoops wurden 1935 - 1938 im deutschen Reichsgebiet jährlich rund 10 000 trichinöse Füchse erlegt. Im Vergleich dazu wurden etwa 200 trichinös befundene Schlachtschweine gezählt (Schoop und Lamina).

Die Fuchstrichinose ist damit in Deutschland und den genannten Nachbarländern die häufigste Form der Trichinose überhaupt, und sie bildet - wie Schoop und Schade an Beispielen nachweisen konnten - eine wesentliche Infektionsquelle für Hausschweine dadurch, daß diesen von Jägern Fuchskadaver als Futter oder durch Unachtsamkeit zugänglich gemacht werden.

Ratten infizieren sich selten in Abdeckereien, Schlachthäusern und Pelztierfarmen an trichinösen Kadavern, scheinen aber als Infektionsquelle für Schweine eine geringere Rolle zu spielen als man früher annahm, und Schoop (1941) bezweifelt, daß sich unter ihnen eine selbständige, von Ratte zu Ratte weitergegebene Trichinose unterhält.

Trichinoseübertragungen vom Schwein auf den Menschen erfolgen durch rohes Hackfleisch, Mettwurst, rohen Schinken, halbgaren Braten, Salzfleisch und durchwachsenen Speck.

Verbreitung der Trichinose im menschlichen
Kulturbereich
=====

Die Trichinose des Menschen kommt über die ganze Erde verbreitet vor. Man muß unterscheiden zwischen der klinischen Erkrankung und dem latenten Befall.

Letzter ist ungleich häufiger. Brook, Ward und Holder (1948) stellten darüber folgende Statistik auf:

USA und Kanada	21 100 000 Fälle
Mittel- und Südamerika	1 300 000 Fälle
Afrika	200 000 Fälle
Europa	3 900 000 Fälle
USSR in Europa	1 300 000 Fälle
Asien ohne USSR	100 000 Fälle
Ozeanien	weniger als 100 000 Fälle

F l e i s c h b e s c h a u

Die Trichine ist in Deutschland infolge der gesetzlichen und sorgfältig durchgeführten Fleischschau ein sehr seltener Parasit des Menschen geworden.

Die Trichinenschau wurde in Preußen im Jahre 1877 auf Virchows Vorschlag eingeführt, jedoch erst 1937 für das gesamte Reichsgebiet vorgeschrieben.

Grundsätzlich kann gesagt werden, daß alle diese Trichinosen auf nicht untersuchtes Fleisch zurückgehen.

Klinisches Bild und Therapie der Trichinose

Verschiedene Faktoren müssen beim Zustandekommen einer Trichinose Berücksichtigung finden.

Die Anzahl der aufgenommenen Muskeltrichinen muß beim Menschen mehr als 50 Stück betragen; sonst bleibt die Trichinose klinisch latent (Bongert).

Die Muskeltrichinen müssen ein gewisses Alter, das verschieden angegeben wird, erreicht haben, da sie erst von dieser Zeit an invasionsfähig sind.

Der Wirt muß überhaupt empfänglich für eine Trichineninvasion sein. Während Mensch und Ratte leicht zu infizieren sind und auch heftige klinische Reaktionen zeigen, sind das Schwein und auch der Hund schwerer zu infizieren. Beim Geflügel bilden sich Muskeltrichinen überhaupt nicht aus.

Auch spielt das Alter des Wirtes eine Rolle. Junge Individuen lassen sich leichter infizieren und erkranken nicht so schwer wie alte, die vielfach zwar durch eine gewisse Altersimmunität geschützt sind, bei haftender Infektion jedoch schwere Reaktionen zeigen.

Die Zeit zwischen Aufnahme der Trichinen und Auftreten der ersten Symptome kann 1 - 30 Tage betragen, in der Regel jedoch 5 - 8 Tage. Bongert unterscheidet:

1. Das Invasions- oder Entwicklungsstadium mit der intestinalen Phase in der ersten Woche und der extratestinalen Phase von der zweiten bis vierten Woche.
2. Das Dauer- oder Spätstadium, das mit der 5. Woche beginnt.

Je nach der Stärke der Infektion kommt es in den ersten Tagen zur schweren Diarrhoe, durch die mitunter ein Teil der Trichinen abgehen kann. Am Ende der ersten Woche treten dann Fieber, starker Durst, Mattigkeit und Schlaflosigkeit auf. Pathognostisch sind vier Kardinalsymptome, die bei jeder klinisch erkennbaren Trichinose mehr oder weniger stark ausgeprägt das Bild beherrschen:

1. Fieber mit Schüttelfrost
2. Beiderseitiges Lidödem mit subkonjunktivalen Blutungen
3. Störung der Muskeltätigkeit mit rheumatoiden Beschwerden
4. Bluteosinophilie

Exantheme und Schleimhautreizungen können auftreten und mitunter findet man gesteigerte, aber auch oft herabgesetzte Reflexauslösbarkeit. Bei schweren Erkrankungen werden auch Bewußtseinsstörungen und Delirien beobachtet.

Diese klinischen Beschwerden können sich bis zu einem Jahr bemerkbar machen, doch werden bleibende Schäden nur selten gesehen.

Die Sterblichkeit liegt, legt man die bekannten Epidemien zugrunde, zwischen 0 % und 30 %.

Außer den geschilderten Symptomen bieten sich zur Sicherung der Diagnose noch andere Möglichkeiten. Der Nachweis der Trichinen in den Fäzes des Wirtes ist nur selten möglich, auch gelingt es selten, die im Blutstrom kreisenden Jungtrichinellen zu erfassen. Von der zweiten Woche an kann versucht werden, durch Ausschneiden von Muskelstücken (Biopsie) die Diagnose zu sichern.

In der 3. Woche schließlich ist es möglich, die immunbiologischen Verfahren anzuwenden:

1. Die Intracutanprobe ist wohl am einfachsten auszuführen und liefert die schnellsten Resultate, jedoch hat sich gezeigt, daß sie keineswegs als spezifisch angesehen werden kann. Auch andere parasitäre Erkrankungen (Cysticercose) lassen die Intracutanprobe positiv werden.
2. Die Komplementbindungsreaktion
3. Die Praecipitationsreaktion

Diese beiden letztgenannten Methoden bieten eine größere Sicherheit, seit dem es gelungen ist, ein reines Trichinellenantigen herzustellen.

Die drei Methoden, vor allem aber die Intracutanprobe, wurden an vielen Tieren mit Trichinose untersucht und teilweise auch als Ersatz für die Trichinenschau vorgeschlagen. Die Ergebnisse der Untersuchungen beim Schwein waren jedoch so wenig übereinstimmend, daß die immunbiologischen Verfahren nicht an die Stelle der Trichinenschau treten können.

Die bei der Trichinose wirksamen, toxischen Stoffe sind verschiedener Herkunft. Einmal handelt es sich um Einwirkung der proteolytischen Fermente des Wurmes, zum anderen um die giftigen, muskulären Zerfallprodukte. Der Gesamt-Stickstoff- und Glykogengehalt im Muskel ist herabgesetzt, der Ammoniak-, Milchsäure- und Wassergehalt erhöht. Es entstehen Gifte auf der Basis der Purinbasen, die die Erregbarkeit der motorischen Nervenendplatten sowohl hemmen als auch steigern können.

Die Trichinen haben einen intensiven Stoffwechsel und bauen in der Hauptsache Kohlenhydrate ab. Daher verarmen die Muskeln und die Leber ziemlich rasch an Glykogen. Bei den Ausscheidungen des Wurmes überwiegen freie Fettsäuren, die zur weiteren Schädigung des Muskels und zu weiterer Einschmelzung von Muskelsubstanz führen. Infolge der erhöhten Zelldurchlässigkeit kommt es zur Oedem-

bildung und zu Respirationsstörungen. Diese Erscheinungen lassen sich durch die Nucleoproteide trichinöser Muskeln auch experimentell erzeugen.

Es kommt zu Störungen im EKG, deren anatomische Grundlage man in der herdförmigen Myokarditis sieht, die durch das Absterben von Trichinellen im Herzmuskel verursacht wird (Hemmert-Halswick).

Im roten Blutbild findet man zunächst eine Vermehrung des Hämoglobins und eine Zunahme der Erythrocyten. Später jedoch nehmen sowohl Hämoglobin als auch Erythrocyten ständig ab, und man kann mitunter eine Verminderung bis über die Hälfte des physiologischen Wertes feststellen.

Im weißen Blutbild kommt es zu einer 3- bis 4-fachen Vermehrung der Leukocyten und mit Beginn des Wanderstadiums zu einer starken Eosinophilie im Durchschnitt bis zu 30 %. Es wurden auch schon weit höhere Werte bis zu 80 % gefunden. Die Eosinophilie ist vollkommen unabhängig von der Invasionsstärke.

T h e r a p i e

Eine spezifische Therapie der Trichinose ist bis heute nicht bekannt; man muß sich daher auf eine symptomatische Behandlung beschränken. Im Frühstadium werden Laxantien wie Ricinusöl, Glycerin, Calomel und Bittersalze angewandt, um die Darmtrichinen abzutreiben. Diese Mittel versagen jedoch meistens, da sich die Trichinen sehr schnell in die Darmwand einbohren und von der Peristaltik nicht mehr erfaßt werden können.

Die gegen die Muskeltrichinen versuchten Medikamente sind ausnahmslos ohne trichinozide Wirkung geblieben. Versucht wurden

Terpentin und Benzin (Küchenmeister)

Salvarsan und Neosalvarsan (Trommer)

Neutrypaflavin, Antimosan (Beckmann)

Auch dem Fuadin wurde zeitweise eine gute Wirkung nachgesagt. Um die Kapselverkalkung zu beschleunigen wurde Calciumglukanat und Calciumacetat empfohlen. In neuerer Zeit werden zur Eindämmung der Allergien Antihistaminika und Cortisonpräparate versucht (Linneweh und Staudacher).

Bei den künstlich infizierten Mäusen und Ratten wurden Behandlungen mit dem Piperazinpräparat Hetrazan unternommen, die einen Minderbefall mit Trichinen im Gefolge hatten.

Oliver-Gonzalez, Hewitt, Minning und Ding behandelten Ratten, die mit je 1000 Trichinen infiziert worden waren, 5 bis 20 Tage lang mit Hetrazan. Die Dosis betrug 200 mg/kg Körpergewicht, 3 mal täglich.

Während bei Darmtrichinen eine deutliche Wirksamkeit zutage trat (Reduzierung von durchschnittlich 481 Trichinen

bei den unbehandelten Tieren auf durchschnittlich 91 bei den behandelten), war die Wirkung auf Muskeltrichinen nicht ins Auge fallend.

Schoop und Lamina führten mit dem Phosphorsäureester Neguvon ein neues Präparat in die Behandlung des Trichinenbefalles ein. Sie konnten experimentell im Versuch an Mäusen zeigen, daß eine gute Wirkung auf Darmtrichinen besteht, aber auch Wanderstadien sowie eingekapselte Muskeltrichinellen sind beeinflusbar und lassen sich bei genügend hoher Dosierung und ausreichender Dauer durch das Präparat im weitaus größten Teil vernichten (Schoop und Lamina ZBl. Bakter.).

E i g e n e V e r s u c h e

=====

1. Technik

Als Versuchstiere wurden männliche und weibliche weiße Mäuse im Alter von 2 - 3 Wochen zwischen 18 und 25 g, Durchschnittsgewicht bei Versuchsbeginn 20 g, verwendet. Die Mäuse wurden zu den Hauptversuchen jeweils in Gruppen zu 5 Tieren gehalten.

Zur Fütterung wurde Fertigfutter benutzt. Dem Trinkwasser wurde 2 x wöchentlich ein Vitamingemisch zugesetzt. Die Haltung erfolgte in Glasbehältern mit Torfeinstreu.

Das Infektionsmaterial lieferten Ratten, die 6 bis 7 Monate vor der Tötung mit Trichinen infiziert worden waren. In erster Linie wurde die Kaumusculatur und Zwerchfell verwendet, da die in diesen Muskeln anzutreffende hohe Befallsdichte das Quantum der zur Infektion notwendigen Fleischportionen in kleinem Umfang enthielt.

Das trichinenhaltige Fleisch wurde mit einer Schere soweit zerkleinert, daß die einzelnen Stückchen, auf den Feldern des Kompressoriums verteilt und zwischen den Glasplatten zu dünnen Belägen gepreßt, unter dem Mikroskop bei Lupenvergrößerung in allen Schichten zu überblicken waren, um Ungenauigkeit bei der Auszählung zu vermeiden.

Die in den einzelnen Feldern befindlichen Trichinen wurden auf einwandfreie Einkapselung überprüft und ausgezählt und danach Portionen zu je 100 Trichinen (Infektionsdosis für eine Maus) zusammengestellt. Vor der Infektion wurde den Mäusen, um einen schnellen und restlosen Verzehr des trichinösen Fleisches zu gewährleisten

sten, für einen Tag das Futter entzogen.

Zu jeder Versuchsreihe wurde eine entsprechende Gruppe infizierter Tiere unbehandelt gelassen. Um die Erfolge der Behandlung zu messen, wurde die Zahl der bei den behandelten Mäusen gefundenen Trichinellen zu der der Kontrollen in Beziehung gesetzt.

Mit diesem Verfahren wurde die im Institut für Zoonosenforschung erarbeitete Methode zur Prüfung der Wirksamkeit von Präparaten auf die verschiedenen Stadien der *Trichinella spiralis* übernommen.

Die Tötung der trichineninfizierten und behandelten Mäuse mittels Äther-Chloroform-Inhalation, frühestens 5 Wochen p.i., erfolgte also zu einem Zeitpunkt, an dem erwartungsgemäß eine vollständige Abkapselung der Trichinen anzunehmen war.

Zur Auswertung wurden der Hinterschenkelmuskulatur 3 x 0,1 g entnommen (Mm. quadriceps femoris, biceps femoris und gastrocnemius); das Verfahren des Auszählens entspricht der Auszählung des Infektionsmaterials.

Die Anzahl der in 0,3 g gezählten Trichinen wurde durch 3 dividiert und dann mit 10 multipliziert, so daß das Resultat die durchschnittliche Anzahl Trichinen pro g Schenkelmuskulatur ergab:

$$\text{Anzahl Trichinen/g} = \frac{\text{gefundene Zahl} \times 10}{3}$$

2. Verträglichkeitsversuche

Zur Ermittlung der Verträglichkeit von Dekelmin wurden in einer Versuchsreihe einer Anzahl von nicht infizierten Mäusen - ausgehend von unterschiedlichen Anfangsdosen - steigende Mengen Dekelmin injiziert.

Von der Dekelmin-Herstellungsfirma waren an Dosierungsgaben lediglich zu erfahren:

Rinder: 10 ccm/kg Kgw.

Schafe: 2 ccm/kg Kgw.

Zur Feststellung der Verträglichkeitsdosis wurde 1 ccm Dekelmin-Lösung 90 %ig in 10 ccm Aqua dest. gelöst.

Dann erhielten 4 Gruppen zu je 4 Mäusen im Gewicht von 18 - 25 g subcutan steigende Mengen Dekelmin-Lösung:

Gruppe 1: 50 cmm Dekelmin-Lösung wurden der ersten Gruppe injiziert. Nach der Injektion waren keinerlei Erscheinungen bzw. Beschwerden zu beobachten.

Gruppe 2: Diese Gruppe erhielt 100 cmm Lösung. Auch bei diesen Versuchsmäusen konnte man nach der Injektion keine Änderungen des Allgemeinzustandes bemerken.

Gruppe 3: Diese Tiere bekamen 200 cmm Dekelmin-Lösung. Etwa 1 bis 1 1/2 min. nach der Injektion waren bei sämtlichen Tieren die Bewegungen stark vermindert bis zur völligen Ruhestellung. Der Atem war stark beschleunigt, geringgradiges Muskelzittern konnte beobachtet werden. Eine 18 g schwere Maus zeigte ausserdem 5 min. nach der Injektion Gleichgewichtsstörungen, Gangstörungen und starke Zuckungen. Sie starb nach 12 Minuten.

Gruppe 4: Diese Gruppe erhielt 300 cmm von der Dekelmin-Lösung. Die Tiere reagierten 1 Min. nach der Injektion mit starkem Muskelzittern, Gleichgewichtsstörungen, Gangstörungen und beschleunigter Atmung. Zwei von ihnen - Gewicht zwischen 20 und 22 g - starben nach 12 und 15 Minuten.

Für die Hauptversuche legte man eine Menge von 200 cmm Dekelmin-Lösung fest. Diese Menge entspricht etwa dem 5-fachen der von der Fabrik vorgeschlagenen Menge.

3. Hauptversuche

Insgesamt wurden 190 weiße Mäuse mit je 100 Trichinen infiziert. Diese Tiere wurden in drei Gruppen (60 - 70 - 60) aufgeteilt.

In der ersten Gruppe sollte die Wirksamkeit von Dekelmin auf Darmtrichinen untersucht werden, in der zweiten die Wirksamkeit auf Wandertrichinen und in der dritten Gruppe die Wirksamkeit des Dekelmin auf eingekapselte Muskeltrichinen.

Zur Prüfung der evtl. Wirksamkeit gegen die einzelnen Entwicklungsstadien des Parasiten, wurde der Behandlungsbeginn in Relation zur Infektion variiert, so daß daraus auf die Beeinflußbarkeit auf die Darmtrichinen, die wandernden Larven und die Muskeltrichinen geschlossen werden konnte, entsprechend der Biologie des Wurmes.

A) Die Wirksamkeit des Dekelmin auf Darmtrichinen

G R U P P E I

Diese Gruppe besteht aus 60 Mäusen mit einem Gewicht zwischen achtzehn bis fünfundzwanzig Gramm, die mit je 100 Trichinen infiziert wurden.

Die Tiere wurden nochmals in 6 Untergruppen à 10 Mäuse eingeteilt, da die Behandlung zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Infektion einsetzte. Jeder Gruppe wurden 200 omm je Tier täglich 3 Tage lang injiziert, wobei die Behandlung der einzelnen Gruppen im Abstand von 2 Tagen erfolgte.

10 Kontrolltiere blieben jedoch unbehandelt.

Übersicht

Gruppe	Anzahl Mäuse	Behandlungen		
		1.	2. Tage p.i.	3.
a	10	2.	3.	4.
b	10	4.	5.	6.
c	10	6.	7.	8.
d	10	8.	9.	10.
e	10	10.	11.	12.
f	10	K o n t r o l l t i e r e		

Die Tiere wurden 6 Wochen nach der Infektion - zu einem Zeitpunkt, zu welchem eine vollständige Abkapselung der Trichinen anzunehmen ist - mit Hilfe einer Äther-Chloroform-Inhalation getötet.

Ergebnis der Auszählung

=====

Gruppe I, a:

10 Mäuse, die 24 Std. p.i. 3 Tage hintereinander mit
je 200 cmm Dekelmin-Lösung behandelt wurden

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	35	o
2	36	o
3	32	o
4	30	o
5	31	o
6	33	o
7	36	o
8	25	o
9	30	o
10	33	o

Durchschnittlicher Befall: o

Gruppe I, b:

10 Mäuse, die ab 4.Tag p.i. 3 Tage lang mit täglich
je 200 cmm Dekelmin-Lösung behandelt wurden.

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	31	o
2	28	o
3	33	o
4	26	o
5	32	o

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
6	28	o
7	36	o
8	31	o
9	31	o
10	30	o
Durchschnittlicher Befall:		o

Gruppe I, c:

10 Mäuse, die ab 6. Tag p.i. 3 Tage lang mit täglich je 200 cmm Dekelmin-Lösung behandelt wurden.

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	33	o
2	26	o
3	40	o
4	39	14
5	40	o
6	30	o
7	33	o
8	29	10
9	30	o
10	25	10
Durchschnittlicher Befall:		3,4

Gruppe I, d:

10 Mäuse, die ab 8. Tag p.i. 3 Tage lang mit täglich je 200 cmm Dekelmin-Lösung behandelt wurden.

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	26	58
2	32	170
3	35	123
4	36	130
5	37	90
6	31	270
7	32	20
8	32	140
9	30	550
10	28	180
Durchschnittlicher Befall:		173,1

Gruppe I, e:

10 Mäuse, die ab 10. Tag p.i. 3 Tage lang mit täglich je 200 cmm Dekelmin-Lösung behandelt wurden.

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	25	670
2	29	513
3	27	446
4	28	465
5	33	416

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
6	32	530
7	29	850
8	27	335
9	26	428
10	30	512
Durchschnittlicher Befall:		516,5

Gruppe I, f:

Kontroll-Mäuse, nicht behandelt

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	28	837
2	27	1 540
3	28	1 800
4	20	1 710
5	28	1 480
6	23	720
7	28	1 380
8	29	1 553
9	31	1 727
10	28	1 580
Durchschnittlicher Befall:		1 432,7

B) Die Wirksamkeit des Dekelmin auf Wandertrichinen

G R U P P E I I

Diese Gruppe besteht aus 70 Mäusen mit einem Gewicht zwischen 18 bis 25 Gramm, die mit je 100 Trichinen infiziert wurden. Die Tiere wurden nochmals in 7 Untergruppen à 10 Mäuse eingeteilt, da die Behandlung zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Infektion einsetzte. Jeder Gruppe wurden 200 cmm je Tier täglich 3 Tage lang injiziert, wobei die Behandlung der einzelnen Gruppen im Abstand von zwei Tagen einsetzte. 10 Kontrolltiere blieben jedoch unbehandelt.

Übersicht

Gruppe	Anzahl Mäuse	Behandlungen		
		1.	2. Tage p. i.	3.
a	10	12.	13.	14.
b	10	14.	15.	16.
c	10	16.	17.	18.
d	10	18.	19.	20.
e	10	20.	21.	22.
f	10	22.	23.	24.
g	10	K o n t r o l l t i e r e		

Diese Mäuse wurden ebenfalls 6 Wochen nach Infektion - zu einem Zeitpunkt, an dem eine vollständige Abkapselung der Trichinen anzunehmen ist - mit Hilfe einer Aether-Chloroform-Inhalation getötet.

Ergebnis der Auszählung

=====

Gruppe II, a:

10 Mäuse, die ab 12. Tag p.i. 3 Tage lang mit täglich
je 200 cmm Dekelmin-Lösung behandelt wurden.

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	35	1 860
2	26	470
3	32	1 166
4	23	1 193
5	29	1 038
6	37	90
7	29	1 630
8	24	1 445
9	27	1 033
10	25	1 230

Durchschnittlicher Befall: 1 115,5

Gruppe II, b:

Behandlung ab 14. Tag p.i., 3 Tage lang, täglich
je 200 cmm Dekelmin-Lösung

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	32	1 818
2	19	2 012
3	27	312
4	24	1 724
5	22	827

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
6	22	827
7	25	1 280
8	31	973
Durchschnittlicher Befall:		122,1

Zwei Mäuse dieser Gruppe mit Gewichten von 18 und 21 g starben vor der Behandlung.

Gruppe II, c:

10 Mäuse, die ab 16. Tag p.i. 3 Tage lang mit täglich je 200 omm Dekelmin-Lösung behandelt wurden.

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	27	1 480
2	26	1 225
3	23	1 532
4	20	1 325
5	24	1 838
6	27	2 118
7	26	1 622
8	22	2 080
9	18	1 220
10	22	1 880
Durchschnittlicher Befall:		1 632,c

Gruppe II, d:

10 Mäuse, die ab 18. Tag p.i. 3 Tage lang mit täglich je 200 cmm Dekelmin-Lösung behandelt wurden.

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	24	300
2	29	406
3	26	1 200
4	29	1 100
5	19	1 300
6	30	900
7	28	830
8	25	1 620
9	27	1 230
10	28	900
Durchschnittlicher Befall:		978,6

Gruppe II, e:

10 Mäuse, die ab 20. Tag p.i. 3 Tage lang mit täglich je 200 cmm Dekelmin-Lösung behandelt wurden.

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	31	720
2	24	570
3	24	430
4	33	190
5	19	1 440

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
6	24	385
7	31	1 358
8	33	275
9	23	780
10	21	1 250
Durchschnittlicher Befall:		736,8

Gruppe II, f:

10 Mäuse, die ab 22. Tag p.i. 3 Tage lang mit täglich je 200 cmm Dekelmin-Lösung behandelt wurden.

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	21	1 250
2	22	933
3	24	1 885
4	26	1 015
5	23	355
6	20	1 320
7	21	630
8	25	385
9	24	1 750
10	24	1 180
Durchschnittlicher Befall:		1 070,3

Gruppe II, g:

10 Kontrollmäuse, nicht behandelt.

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	35	390
2	32	1 566
3	31	800
4	34	1 885
5	35	1 380
6	39	720
7	33	842
8	26	1 730
9	31	500
10	32	1 117
Durchschnittlicher Befall:		1 093,0

C) Die Wirksamkeit des Dekelmin auf Muskeltrichinen

G R U P P E III

Diese Gruppe besteht aus 60 Mäusen mit einem Gewicht zwischen 18 bis 25 g, die mit je 100 Trichinen infiziert wurden. Die Tiere wurden nochmals in 6 Untergruppen à 10 Mäuse eingeteilt, da die Behandlung zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Infektion einsetzte. Jeder Gruppe wurden 200 cmm je Tier täglich 3 Tage lang injiziert, wobei die Behandlung der einzelnen Gruppen im Abstand von 2 Tagen einsetzte. 10 Kontrolltiere blieben jedoch unbehandelt.

Übersicht

Gruppe	Anzahl Mäuse	Behandlungen		
		1.	2. Tage p. i.	3.
a	10	24.	25.	26.
b	10	26.	27.	28.
c	10	28.	29.	30.
d	10	30.	31.	32.
e	10	32.	33.	34.
f	10	K o n t r o l l t i e r e		

Diese Mäuse wurden ebenfalls 6 Wochen nach Infektion - zu einem Zeitpunkt, an dem eine vollständige Abkapselung der Trichinen anzunehmen ist - mit Hilfe einer Aether-Chloroform-Inhalation getötet.

Gruppe III, a:

10 Mäuse, die ab 24. Tag p.i. 3 Tage lang mit täglich je 200 cmm Dekelmin-Lösung behandelt wurden.

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	30	166
2	29	230
3	31	90
4	32	220
5	43	90
6	33	80
7	30	570
8	32	330
9	30	440
10	33	160
Durchschnittlicher Befall:		237,6

Gruppe III, b:

10 Mäuse, die ab 26. Tag p.i. 3 Tage lang mit täglich je 200 cmm Dekelmin-Lösung behandelt wurden.

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	30	883
2	37	566
3	26	197
4	34	208
5	35	902

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
6	31	164
7	30	237
8	28	403
9	33	83
10	35	103
Durchschnittlicher Befall:		374,6

Gruppe III, c:

10 Mäuse, die ab 28. Tag p.i. 3 Tage lang mit täglich je 200 cmm Dekelmin-Lösung behandelt wurden.

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	35	408
2	34	123
3	35	260
4	39	110
5	34	253
6	30	330
7	35	330
8	33	180
9	34	225
10	37	112
Durchschnittlicher Befall:		233,1

Gruppe III, d:

10 Mäuse, die ab 30. Tag p.i. 3 Tage lang mit täglich je 200 cmm Dekelmin-Lösung behandelt wurden.

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	33	160
2	36	196
3	31	120
4	28	366
5	37	583
6	36	133
7	38	170
8	38	350
9	29	383
10	28	432
Durchschnittlicher Befall:		289,3

Gruppe III, e:

10 Mäuse, die ab 32. Tag p.i. 3 Tage lang mit täglich je 200 cmm Dekelmin-Lösung behandelt wurden.

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	40	315
2	36	452
3	37	183
4	40	512
5	42	90

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
6	36	127
7	35	160
8	35	312
9	34	573
10	35	208
Durchschnittlicher Befall:		293,2

Gruppe III, f:

10 Kontrollmäuse, unbehandelt.

Maus	Gewicht in Gramm	Trichinen pro Gramm
1	32	185
2	33	385
3	35	385
4	31	203
5	38	532
6	36	219
7	33	408
8	32	646
9	37	317
Durchschnittlicher Befall:		364,4

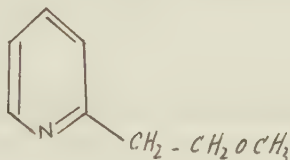
1 Tier starb. Zeitpunkt: 10 Tage nach der Infektion
Gewicht 18 g.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

=====

Es wurde die Wirksamkeit von Dekelmin auf weiße Mäuse im Gewicht von 18 - 25 g erprobt.

Dekelmin ist eine 90 %ige Lösung von 2-(β -methoxyaethyl)-pyridin in Wasser. Die Substanz hat folgende Struktur:



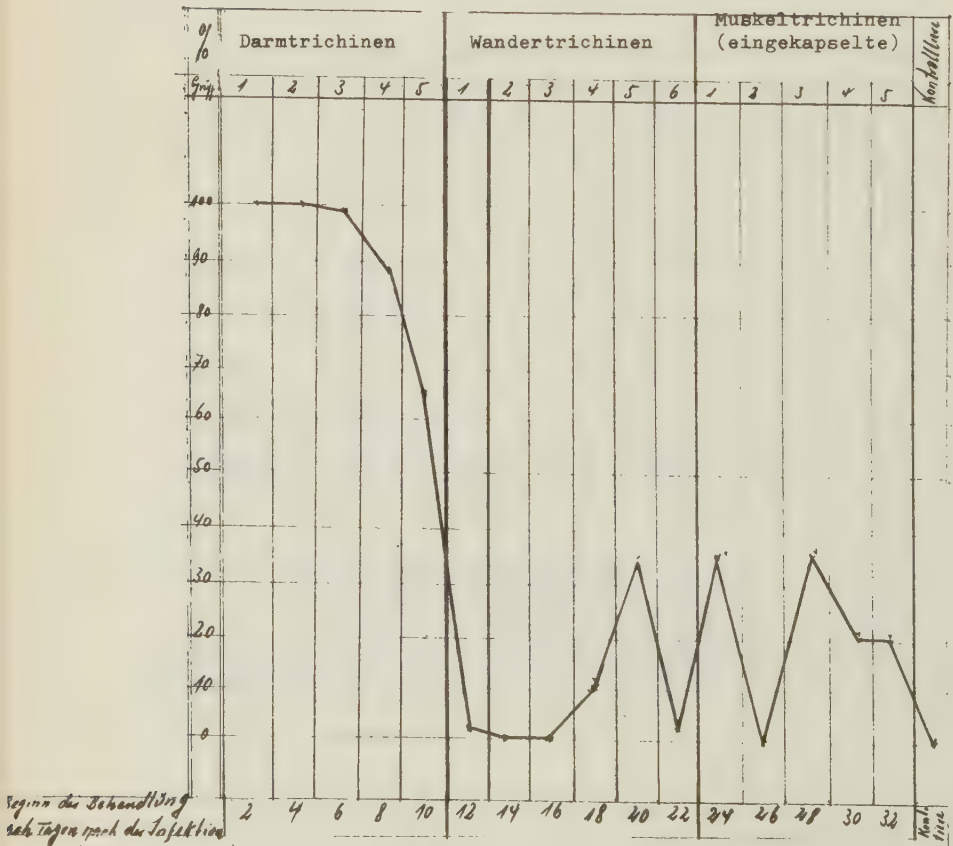
Dekelmin kommt auf eine für Wurmmittel wenig übliche Weise in Kontakt mit den gastro-intestinalen Nematoden. Nach der Injektion wird das Präparat schnell resorbiert und im Körper verteilt. Ein Teil diffundiert in den Verdauungskanal und verbleibt dort bis die Blutkonzentration von Dekelmin durch Stoffwechselvorgänge im Gewebe absinkt. Nachdem dies eingetreten ist, erfolgt die Rückresorption. Das Präparat wandert also je nach Blutkonzentration vom Blut zum Darm und umgekehrt.

Nach vorherigen Verträglichkeitsversuchen konnte bei unseren Hauptversuchen eine Dosis von 200 cmm Dekelminlösung verwendet werden, dies entspricht der 5-fachen Menge der von der Fabrik für Großtiere vorgeschlagenen Dosis (s.S. 21 ff).

Es wurden 190 weiße Mäuse in 3 Hauptgruppen (60-70-60) eingeteilt. Jede dieser Hauptgruppen wurde wiederum in Untergruppen à 10 Mäuse unterteilt, und von jeder Hauptgruppe blieb eine Untergruppe als Kontrollgruppe unbehandelt.

Alle Mäuse wurden mit je 100 Trichinen infiziert. Ausser den Kontrolltieren wurden alle Tiere mit je 200 cm Dekelminlösung täglich über eine Zeitdauer von drei Tagen behandelt. Der Einsatz der Behandlung erfolgte jedoch bei den einzelnen Untergruppen zu verschiedenen Zeitpunkten p.i., so setzte die Behandlung der ersten Untergruppe 24 Std. p.i., die der weiteren Gruppen jeweils im Abstand von 2 Tagen ein (s.Tab. S.24, S.29, S.35).

Die Wirksamkeit des Dekelmin auf Darm-, Wander- und Muskeltrichinen (in %)



Die Mäuse der ersten und zweiten Untergruppe - d.h. die Tiere, bei denen die Behandlung nach 24 Std. und am 4. Tage nach der Infektion begann - waren 100 %ig trichinenfrei.

Von den 10 Tieren der dritten Untergruppe, deren Behandlung am 6. Tag p.i. erfolgte, waren 7 Tiere völlig trichinenfrei, drei hingegen zeigten einen geringen Befall von 10 Trich./g, 10 Trich./g, 14 Trich./g.

Die Tiere der 4. und 5. Untergruppe (Behandlungsbeginn am 8. bzw. 10. Tag p.i.) waren alle trichinenbefallen, zeigten aber gegenüber den Kontrolltieren einen noch deutlich sichtbaren Minderbefall.

Als durchschnittlicher Befall der Kontrolltiere aus der Hauptgruppe I ließen sich 1432,7 Trich./g ermitteln. Setzen wir diesen Wert als 100 %igen Befall, so zeigen die Tiere der Untergruppe 4 (Hauptgruppe I) einen durchschnittlichen Befall von 173,1 Trich./g, d.i. 12,08 %, die der Untergruppe 5 mit einem durchschnittlichen Befall von 516,5 Trich./g weisen also einen 36,05 %igen Befall auf.

Ob gegenüber Wandertrichinen eine Wirkung zu erzielen ist oder nicht, erscheint mir nach den gewonnenen Ergebnissen fraglich. In einigen Gruppen war zwar eine Verminderung gegenüber den Kontrollen um 33,3 % vorhanden. Demgegenüber aber stehen die Behandlungsgruppen mit Applikationsbeginn am 14. bzw. 16. Tage p.i., die einen erhöhten Trichinenbefall gegenüber den Kontrollen aufweisen.

Die Mehrzahl der Ergebnisse jedoch läßt kaum auf eine Einwirkung auf diese Entwicklungsstadien des Parasiten schließen. Die Unterschiede der Ergebnisse in den einzelnen Gruppen dürften als Fehler der zu kleinen Zahl zu werten sein.

Setzte die Behandlung dann ein, wenn die Trichinenlarven bereits die Muskelzellen aufgesucht hatten und im Begriff waren sich einzukapseln oder diesen Prozess beendet hatten, so scheint ein gewisser Einfluß auf die Parasiten ausgeübt worden zu sein, da die Zahl der Muskeltrichinen gegenüber der Kontrollgruppe in 4 Versuchsgruppen um rund 20-36 % vermindert war. Nur in 1 Gruppe mit Behandlungsbeginn am 26. Tage liegt der Trichinenbefall in gleicher Höhe mit der Kontrolle. Der Fehler der kleinen Zahl ist selbstverständlich auch hier zu berücksichtigen, doch scheint eine Einwirkung nicht ganz ausgeschlossen, so daß Weiterführung dieser Versuche angebracht ist. Wenn es sich bewahrheiten sollte, daß eventuell Muskeltrichinen besser zu beeinflussen waren als Wandertrichinen, so stellt eine solche Feststellung eine Bestätigung der Beobachtungen von Schoop und Lamina dar, die auch Neguvon gegenüber zu Beginn des Wanderstadiums eine erhöhte Resistenz der Parasiten sahen.

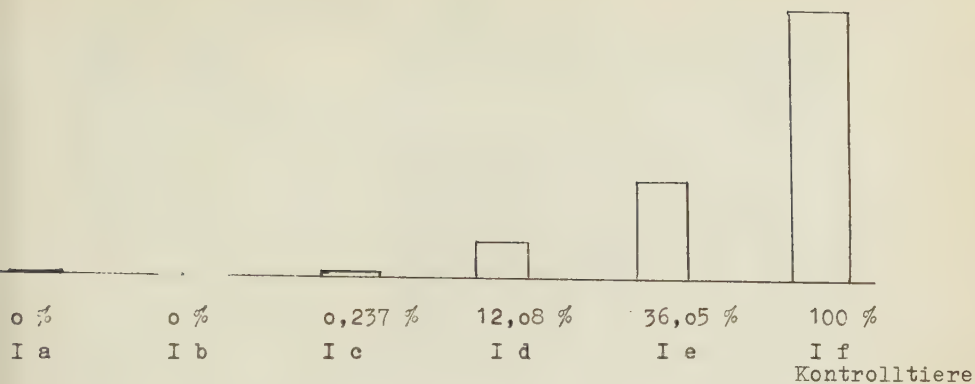
Z u s a m m e n f a s s u n g :

=====

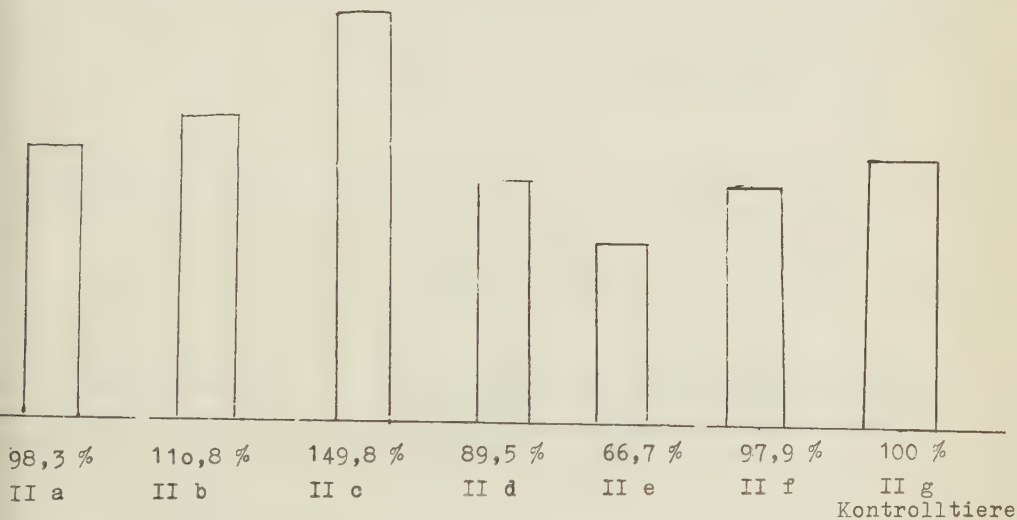
1. 2-(β -methoxyaethyl)-pyridin, das unter dem Namen Dekelmin im Handel ist, erwies sich als trichinozid.
2. Bei Behandlungsbeginn in den ersten 6 Tagen p.i. war der Erfolg nahezu 100 %ig. Auch am 8. Tage p.i. ließ sich noch eine weitgehende Vernichtung der im Körper befindlichen Trichinen herbeiführen.
3. Die Wirksamkeit des Präparates nahm vom 10. Tage p.i. an schnell ab.
4. Bei Applikation während der Zeit der Blutpassage lag der Prozentsatz der später in der Muskulatur angesiedelten Trichinellen über dem der Kontrollen. Ob es sich bei diesen Feststellungen um ein reproduzierbares biologisches Geschehen handelt, oder um Zufallsbefunde auf Grund der zu kleinen Zahl mag dahingestellt bleiben.
5. Die Ergebnisse aus der zweiten Hälfte des Wanderstadiums waren so unterschiedlich, daß daraus Schlüsse zunächst nicht zu ziehen sind.
6. In 4 von 5 Versuchsgruppen zur Beeinflussung des Muskelstadiums zeigte sich eine Verminderung, die zwischen 20 und 36 % lag. Daraus ist zu schließen, daß auch in diesem Stadium das geprüfte Präparat nicht ohne Einfluß zu sein scheint.

Das Ergebnis der Versuche läßt sich kurz dahingehend zusammenfassen, daß die Darmtrichine durch das geprüfte Präparat angegriffen wird, und zwar umso besser, je früher die Behandlung einsetzt. Biologisch dürfte das be-

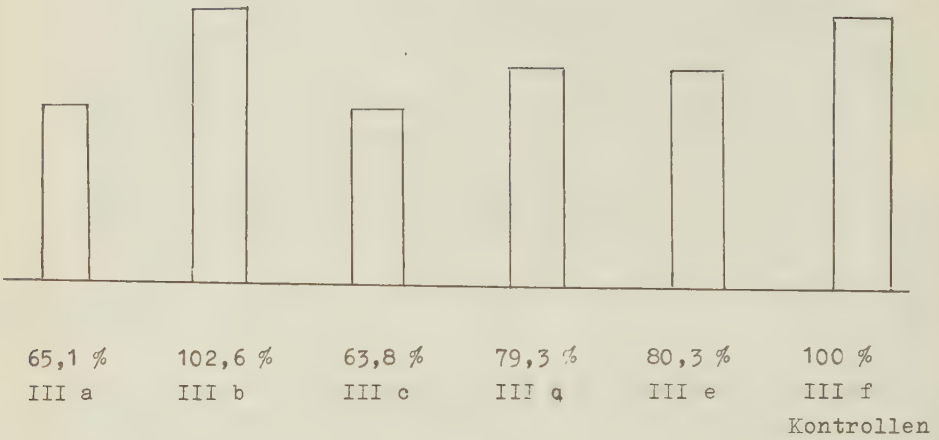
deuten, daß mit dem geprüften Mittel therapeutische Erfolge solange zu erzielen sind als noch keine Larven den Darm verlassen haben. Die fallenden Erfolgszahlen bei Behandlungsbeginn am 8. und 10. Tage nach der Infektion sind damit erklärbar, daß die zu dieser Zeit bereits im Blutstrom kreisenden Larven nicht restlos vernichtet werden, während die noch im Darm befindlichen Larven abgetötet werden dürften.



Der gesamte, prozentuale Befall der Hauptgruppe I beträgt 9,67 %; der prozentuale Befall der einzelnen Untergruppe ist aus der obigen Tabelle zu ersehen.



Der gesamte, prozentuale Befall der Hauptgruppe II beträgt 102,1 %; der Befall der einzelnen Untergruppen ist aus der obigen Tabelle zu ersehen.



Der Befall der dritten Hauptgruppe belief sich auf 78,2 %, der Befall der einzelnen Untergruppen ist aus der obigen Tabelle zu ersehen.

S C H R I F T T U M
=====

- 1) AIKAWA , J. K.
Harrel, G. T.
Miller, T. B.
"The Immunphysiology of Trichinosis"
J. Y. Clin. Invest. 1951/30, S. 575

- 2) Beckmann
"Über die neurologischen Symptome der
Trichinose"
Nervenarzt. 1961/ 4,16

- 3) BETZENDAHL, W.
"Über die Beteiligung des Nervensystems
bei der Trichinose"
Zbl. Bakt. Ref. 1953/54, 151 S. 40
Originalarbeit: Dtsch. Zschr. Nervenk. J 1951
Bd. 166, S. 31

- 4) BORCHERT, A.
"Lehrbuch der Parasitologie für Tierärzte"
2. Aufl. 1958, Hirzel, Leipzig

- 5) BRAND, T. V.
Weinstein, P.
"Die Arbeitsfähigkeit von mit Trichinella
infizierten white-Ratten"
Amer. J. Hyg. 59/1954, S. 26

- 6) CAMPBELL, W.C.
"Effect of thiabendazole upon infections of
Trichinella spiralis in mice, and upon cer-
tain other helminthiases"
J. Parasit. 1961, v. 47, no. 4(Sec.)P.37

- 7) CHAN, K. F.
Brown, H. W.
"Treatment of experimental trichinosis in
'mice piperazine hydrochloride"
Amer. J. Med. S. 746-749(1956)

- 8) CULBERTSON, J. T.
Kaplan
"A study upon passive Immunity in experi-
mental Trichinosis"
Zbl. Bakt. Ref.
1934/134 S. 233
Originalarbeit :
Parasit. J. 1938/30 S. 156

- 9) DICKEL, G. H.
"Die Wirkung des Phosphorsäureesterpräpara-
tes NEGUVON Bayer unter Praemedikation
der Antidote PAM Bayer und Atropin
auf experimentelle Trichinose bei Mäusen"
Inaug.-Dissert.
Gießen 1961

- 10) ERNST, M. "Immunität gegen Trichinen"
Inaug.-Dissert. Frankfurt/M. 1957
- 11) FRÖHNER, E. "Lehrbuch der allgemeinen Therapie
für Tierärzte"
7. Aufl. 1952, Enke, Stuttgart
- 12) GAASE, A. "Der immunbiologische Nachweis der
Trichinose bei Mensch und Tier"
Zschr. Hyg. 129, 1949/129 S. 570
- 13) GAASE, A. "Die Komplementbindungsreaktion mit
dem Schweineantigen"
Münch. Med. Wschr. 1942 S. 761
- 14) GUNDEL
Scheuermann "Lehrbuch der Mikrobiologie"
Springer-Verlag 1939, Berlin
- 15) HOFF, F. "Behandlung innerer Krankheiten"
7. Aufl., 1956, Thieme, Stuttgart
- 16) HOLLER, G. P.
Schmid
Kießling, O. "Über Trichinose"
1. Mitteilung: ein kasuistischer Bei-
trag zur Klinik und Therapie der
Trichinose.
Med. Klin. J. 1941/37 S.984 u. 1012
2. Mitteilung: Die Veränderung des
Blutbildes bei Trichinose.
Med. Klin. J. 1941/37 S. 1056
- 17) HUTYRA, F. V.
Marek "Spezielle Pathologie und Therapie
der Haustiere"
10. Aufl. 1954, Bd.2, Fischer, Jena
- 18) HARFENIST, M.
und Mitarbeiter "Untersuchungen über verschiedene
Piperazinderivate an Madenwürmern
(syphacia abvelata) bei Mäusen"
J. Pharmacol. Exper. Therap. 1957/121
p. 347-353
- 19) HATIGANU
Fodor, O. "Symptomenkomplex der chronischen
Hypoglykämie bei der Trichinose"
Zbl. Bakt. Ref. 1943/143 S. 463

- 20) KATHE, J.
Peters, F. "Über die Trichinose und ihren Nachweis, unter besonderer Berücksichtigung der immunbiologischen Verfahren"
Zschr. Immunit.-Forsch. 1943/103 Heft 1 S. 1
- 21) KÜCHENMEISTER, F. "Die in und an dem Körper des lebenden Menschen vorkommenden Parasiten.
Lehr-, und Handbuch I. Abt.
Die tierischen Parasiten. Leipzig: B.g. Teubner 1855
- 22) LAMINA, J. "Die Verbreitung der *Trichinella spiralis* bei Menschen und Tier in der Welt"
Dtsch. tierärztl. Wschr. 1961, Jg. 68 S. 268-273
- 23) LARSH, J. E. "Studies in old Mice to test the Hypothesis of local and general Immunity to *Trichinella spiralis*"
J. infect. Dis. 1953/93 S. 282
- 24) LARSH, J.E.
Race, J.E. "A histopathologic Study of the anterior small intestine of immunized and non-immunized mice infected with *Trichinella spiralis*"
J. infect. Dis. 1954/94 S. 262
- 25) LENZE^T, F. A. "Entwicklung, Epidemiologie und Bekämpfung der in Deutschland vorkommenden menschlichen Helminthiasen"
Zbl. Bakt. I orig. 1949/154, S. 75
- 26) LEUCKART, R. "Untersuchungen über *Trichinella spiralis*"
Leipzig und Heidelberg 1866
- 27) LINNEWEH, F. "Zur allergie bei Trichinose"
Dtsch. med. Wschr. 1943 S. 359-363
- 28) LINNEWEH, W. "Erfahrungen bei Trichinose"
Zbl. med. 1943/64 S. 433
- 29) MC COY, O. R. "Immunity of Rats to re-infection with *Trichinella spiralis*"
Amer. J. Hyg. 1940/32
- 30) MC COY, O. R. "Rapid Loss of Trich. Larvae fed to immune Rats and its Bearing on the Mechanism of Immunity"
Amer. J. Hyg. 1940/32, S. 105
- 31) MAGA, T. B.
Thompson jr., J.H. "Diethylcarbamazine in experimental trichinosis"
Amer. J. trop. med. Hyg. 1952 /1, S. 307

- 32.) MINNING, W.
Ding, P. "Hetrazan-Wirkung bei Mäusetrichi-
nose"
Zschr. Tropenmed. Bd.3, 1951/52,
S.103
- 33.) MÜHLBAUER, H. "Antistinerfolg und aplastische
Anämie während einer Trichinose-
epidemie"
Zbl. Bakt. Ref. 1954/107
Originalarbeit: Münch. med. Wschr.
1952/94, S. 1005
- 34.) MUMME, C. "Zur Klinik der Trichinose"
Sundermann, A. Münch. med. Wschr. 1942/ S.758
- 35.) OELKERS, H.A. "Zum Mechanismus der antihelmini-
schen Wirkung des Piperazin"
Arzneimittel-Forsch. 1957/7
S. 329-330
- 36.) OLIVER-GONZALES, J. "Treatment of experimental Intesti-
Hewitt, J. nal Trichinosis with 1-Diethylcar-
bamyl-4-Methylpiperazine Hydrochlori-
de (Hetrazan)"
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1947/66
p. 254
- 37.) PIEKARSKI, G. "Lehrbuch der Parasitologie"
Auf. 1954, Springer, Berlin
- 38.) POHLMANN, E. "Encephalitis bei Trichinose"
Münch. Med. Wschr. 1942 S. 760
- 39.) RAPPAPORT, J. "Studies in Trichinosis; Immunity to
Wells, H. S. Re-Infection in Mice following a
single light Infection"
J. Infect. Dis. 1951/88 p. 248
- 40.) ROTH, H. "Experimental Studies on the Course
of Trich. Infection in the Guinea-
Pig an Immunity of Guinea-Pig to Re-
Infection with Trichinella spiralis"
Amer. J. Hyg. 1939/30 p. 35
- 41.) SCHAAF, O.V. "Zur Biologie der Trichinelle"
Zbl. Vet.-Med. 1958/5

- 42) SCHOOP, G. "Gibt es latenten Trichinenbefall unter der deutschen Bevölkerung?" Mhefte Prakt. Tierhk. 1955/7 S. 269
- 43) SCHOOP, G. "Der Fuchs als Verbreiter der Trichinosis" Schade, M. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 1939/47, S. 553
- 44) SCHOOP, G. "Neue Erkenntnisse in der Bekämpfung der Trichinose" Ziel und Weg 1941
- 45) SCHOOP, G. "Verbreiten die deutschen Edelpelztierzuchten Trichinellen?" Sonderdruck zur Tierärztl. Rundschau 1942
- 46) SCHOOP, G. "Über die vermizide Wirkung von Lamina, J. NEGUUVON auf Trichinella spiralis in experimentell infizierten Mäusen" Mh. Thk. 1959/11, S. 167
- 47) SCHOOP, G. "Über die Wirkung eines wasserlöslichen Phosphorsäureesters auf Trichinellen" Lamina, J. I., Zbl. Bakt. I. Orig. 1962/186 S.562
- 48) SCHOOP, G. "Über die Wirkung eines wasserlöslichen Phosphorsäureesters auf Trichinellen" Lamina, J. II., Zbl. Bakt. I. Orig.1962/187 S.391
- 49) SCHUBERT, R. "Trichinose" Klin. Gegenwart 1958/6, S.109
- 50) SCHWONZEN, Th. "Serumeiweißveränderungen bei der Trichinose" Zbl. Bakt. I. Ref. 1954 S. 108
- 51) SPAETH, H. "Die Diagnose der Trichinose mittels Hauttest und Komplimentbildungsreaktion" Dtsch. med. Wschr. 1942, S. 935
- 52) SPAETH, H. "Die Trichinose" Zbl. Bakt. Ref. 1943/143 S. 109

- 53) STONE, R. D.
Hals, W. M.
"Effect of Cobalt-60-gamma-Radiation
on Susceptibility and Immunity to
Trichinosis"
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N. Y.
1952/ 80 P. 510
- 54) THEMANN, H.
"Die experimentelle Rattentrichinose
unter dem Einfluß von Calcium-Behand-
lung"
Zschr. Parasitenk. 1955/57 Bd. 17
- 55) TRAWINSKI, A.
"Studien über die Immunität bei Tri-
chinose"
Zbl. Hyg. 1935/34 S. 634
Originalarbeit: Zschr. Fleisch-Milch-
hyg. 1935/45 S. 166
- 56) TROMMER, K.
"Behandlung der Trichinose"
Med. Klinik
Jahrgang 23/24. S. 167 u. 209
- 57) VOGEL, H.
"Immunologie der Heminthiasen"
Zbl. Bakt. 1949/154 S. 118+
- 58) WAGNER, O.
"Trichinose bei Tier und Mensch "
Zbl. Bakt. I. Orig. 1949/154 S. 155+
- 59) WENDEROTH, H.
"Zur Entstehung latenter Trichinosefälle"
Zbl. Bakt. I. Orig. 1947/48 Bd. 152
S. 590
- 60) WETZEL, R.
"Helminthen und Immunität"
Zbl. Bakt. I. Orig. 1952/158 S. 199
- 61) WUNDERLICH, G.
"Die Wirkung von Piperazin (Hexahydro-
pyrazon) auf die verschiedenen Ent-
wicklungsstadien der Trichinella
spiralis (Owen) bei experimentell in-
fizierten Mäusen"
Inaug.-Dissert. Frankfurt/Main 1962

Frankfurt/Main den 5.11.1963

Lebenslauf

Am 16. Feb. 1928 wurde ich, Manutschehr Khoschbin, als Sohn des Chemikers und Heilpraktikers, Mohamed Yusef Khoschbin und seiner Ehefrau Ghodsieh geb. Haghighi in Teheran/Iran (Persien) geboren. Nach 6jähriger Volksschulzeit besuchte ich von 1944 bis 1950 das Realgymnasium in Teheran und legte am 5. Dez. 1950 meine Reifeprüfung ab.

Im Juli 1951 kam ich nach Deutschland (Bonn) um mein Medizinstudium zu beginnen. Nach einem Semester an der Rheinische-Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn, zog ich nach Frankfurt/Main um und setzte mein Studium an der medizinischen Fakultät der Johan- Wolfgang-Goethe-Universität fort.

Hier legte ich am 22.2.1956 die ärztliche Vorprüfung und am 27.4.1961 die ärztliche Prüfung ab.

Meine 2jährige Medizinalassistentenzeit verbrachte ich in verschiedenen Universitätskliniken des Städtischen Krankenhauses Frankfurt/Main und beendete dieselbe am 30. Juli. 1963 .

Manutschehr

Frankfurt/Main den 5.11. 1963

Meine akademischen Lehrer Waren:

Die Herren Professoren

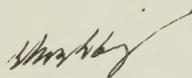
Amelung	Bioklimatologie
Artelt	Geschichte der Medizin
Betke	Arbeits- und Sozialhygiene
Boenninghaus	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Borsig	Chirurgie
Cramer	Geburtshilfe
Czerny	Physik
de Rudder	Kinderheilkunde
Felix	Physiologische Chemie
Gans	Haut- und Geschlechtskrankheiten
Gänsslen	Innere Medizin
Geißendörfer	Chirurgie
Giersberg	Zoologie
Güntz	Orthopädie
Hauberg	Orthopädie
Herzberg	Hygiene und Bakteriologie
Hoff	Innere Medizin
Holtz	Pharmakologie und Toxikologie
Jürgens	Innere Medizin
Kahlau	Pathologie
Lauche	Pathologie
Lennert	Pathologische Histologie
Martin	Innere Medizin
Mittermaier	Hals-nasen-Ohrenheilkunde
Montfort	Botanik
Naujoks	Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Ortmann	Anatomie und Histologie
Pfeiffer	Innere Medizin
Radenbach	Innere Medizin
Reckow	Zahnheilkunde
Rajewski	Strahlenkunde
Royen	Chemie
Sandritter	Pathologie
Starck	Anatomie und Histologie
	Entwicklungsgeschichte
Schrade	Innere Medizin
Schumann	Pharmakologie und Toxikologie
Schwenzer	Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Thiel	Augenheilkunde
Wezler	Physiologie
Wieland	Chemie
Wiethold	Gerichtliche Medizin
Zutt	Psychiatrie und Neurologie

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: Die Wirkung des 2-(β - methoxyaethyl)pyridin "Dekelmin" (CELA) auf *Trichinella spiralis* bei experimentell infizierten Mäusen

Im Institut für Zoonosenforschung an der Johan-Wolfgang-Goethe-Universität unter Leitung von Herrn Professor Dr. G. Schoop, mit Unterstützung durch Dr. Lamina und Dr. Stoll, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'W. Stoll', is located in the lower right quadrant of the page.

